舌に生じた乳頭状唾液腺腫類似導管内乳頭状腫瘍の1例

大橋 祥浩¹⁾・加藤晃一郎¹⁾・熊谷 賢一²⁾
増田千恵子¹⁾・大森 啓介¹⁾・堀江 彰久¹⁾

A case of sialadenoma papilliferum-like intraductal papillary tumor in the tongue

OHASHI Yoshihiro¹⁾・KATO Koichiro¹⁾・KUMAGAI Kenichi²⁾
MASUDA Chieko¹⁾・OMORI Keisuke¹⁾・HORIE Akihisa¹⁾

Abstract: Sialadenoma papilliferum-like intraductal papillary tumor is a benign salivary gland tumor that arises from the glandular tissue. A 52-year-old woman was referred to our hospital with a small painless mass on her tongue. Examination revealed a 6 × 6 mm, dome-shaped, non-tender, firm to hard fixed mass with a smooth surface on the left side of the posterior part of the lateral border of the tongue. The clinical diagnosis was a benign tumor of the tongue. Therefore, neither an initial biopsy nor imaging studies were performed prior to an excisional biopsy of the lesion under local anesthesia. The lesion was excised by making a curvilinear incision at the posterior border of the tumor, separating it by sharp dissection, and completely excising it, followed by primary closure. It was easy to separate the tumor from the surrounding tissues and the surgical specimen comprised a circular hard tumor. The histopathological diagnosis was sialadenoma papilliferum-like intraductal papillary tumor. There had been no recurrence as at 1.5 years after the excision.

Key words: sialadenoma papilliferum-like intraductal papillary tumor (乳頭状唾液腺腫類似導管内乳頭状腫瘍), sialadenoma papilliferum (乳頭状唾液腺腫), salivary gland tumor (唾液腺腫瘍)

緒 言

乳頭状唾液腺腫 (sialadenoma papilliferum: SP) は、粘膜上皮および唾液腺導管上皮が外向性・乳頭状、および内向性の増殖を示す腫瘍である¹⁾。乳頭状唾液腺腫類似導管内乳頭状腫瘍 (sialadenoma papilliferum-like intraductal papillary tumor: SP-IPT)²⁾ は、組織学的に SP の外向性発育所見を欠いている新たな腫瘍概念であるが、これまでの報告例がわずかであるため不明な点が多い。今回われわれは、舌に生じた SP-IPT を経験したので、概要とともに文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 52 歳, 女性。
初 診: 2019 年 9 月。
主 訴: 舌の腫瘍。
既往歴: 特記事項なし。
現病歴: 1 年以上前から左側舌縁後方の腫瘍を自覚していたが、疼痛等認めなかったために放置していた。かかりつけ歯科にて相談した結果、精査加療を目的に当科を紹介受診した。
現 症:
全身所見: 体格は中等度で、栄養状態良好。
口腔外所見: 顔貌左右対称で、所属リンパ節の腫大は認めなかった。
口腔内所見: 左側舌縁後方に 6 mm 大の腫瘍を認めた (写真 1)。触診にて可動性があり、弾性硬、無痛性であった。
臨床診断: 左側舌良性腫瘍。
処置および経過: 2019 年 11 月、局所麻酔下に左側舌腫瘍切除術を施行した。腫瘍に隣接する粘膜は切除側に付して一塊として切除した。腫瘍切除後の創部は閉創とした。現在術後 1 年を経過しているが、再発は認めていない。

¹⁾ 関東労災病院歯科口腔外科
(主任: 堀江彰久部長)

²⁾ 東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科・矯正歯科
(主任: 星 和人教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japan Organization of Occupational Health and Safety (JOHAS), Kanto Rosai Hospital, Kanagawa, Japan (Chief: Dr. HORIE Akihisa)

²⁾ Department of Oral-Maxillofacial Surgery and Orthodontics, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan (Chief: Prof. HOSHI Kazuto)

受付日: 2021 年 2 月 16 日

採択日: 2021 年 8 月 31 日

写真1 初診時口腔内写真
左側舌縁後方に6 mm 大の腫瘤を認める。

切除標本所見：切除標本は直径6 mm 大の弾性硬の球状腫瘤であった。

病理組織学的所見：H-E 染色で、表層は異型のない扁平上皮で覆われており、深部には小唾液腺がみられ唾液腺導管の拡張と内腔に向かって乳頭状増殖を認めた。上皮は基底細胞を有し二相性を保っており、円柱状ないし立方状上皮を認めた(写真2, 3)。

病理組織学的診断：乳頭状唾液腺腺腫類似導管内乳頭状腫瘍(SP-IPT)。

考 察

唾液腺腫瘍は他臓器に比較して組織像が多彩であるため、病理組織分類には、WHO 分類やAFIP 分類といった世界的に汎用されているもの以外にも独自の分類が多数提唱されてきた^{3,4)}。乳頭状唾液腺腺腫類似導管内乳頭状腫瘍(SP-IPT)は、2020年にNakaguroら²⁾が初めて舌と臼後部に生じた2例を報告した、唾液腺良性上皮性腫瘍である。2017年のWHO 分類³⁾で組織学的基準を満たさず、乳頭状唾液腺腺腫(SP)の外向性発育所見が欠いており、その他はSPと同一の形態を示した新たな腫瘍概念である。

SPは1969年にAbramsら⁵⁾によって、耳下腺および口蓋に生じた2例が最初に報告され、皮膚に生じる乳頭状汗管腺腫に組織像が類似していたことから名づけられた。2005年のWHO 分類によると、導管乳頭腫(ductal papilloma)の垂型であり、内反性導管乳頭腫(inverted ductal papilloma)、導管内乳頭腫(intraductal papilloma)、SPの3つに細分類されていた⁶⁾。2017年のWHO 分類では、内反性導管乳頭腫と導管内乳頭腫は導管乳頭腫の垂型であり、SPは独立した疾患概念となった³⁾。

SPは、粘膜上皮および唾液腺導管上皮が外向性・乳頭状、および内向性の増殖を示す腫瘍である。鑑別診断には扁平

写真2 病理組織像(H-E 染色, 弱拡大)

表層は異型のない扁平上皮で覆われており、深部には小唾液腺がみられる。唾液腺導管の拡張と内腔に向かって乳頭状増殖を認める。

写真3 病理組織像(H-E 染色, 強拡大)

上皮は基底細胞を有し二相性を保っており、円柱状ないし立方状上皮を認める。

上皮乳頭腫、内反性導管乳頭腫、粘表皮癌が挙げられる。扁平上皮乳頭腫は扁平上皮より成り、SPのような内向性増殖や腺組織への分化は認めない。内反性導管乳頭腫はSPと比較して腺組織への混在を欠き、境界明瞭で圧迫性に増殖する。粘表皮癌でみられる浸潤性増殖や、扁平上皮細胞、中間細胞、粘液産生細胞などの混在は認めない¹⁾。本症例では、病理組織学的に表層は異型のない扁平上皮で覆われており、深部には小唾液腺がみられ唾液腺導管の拡張と内腔に向かっての乳頭状増殖がみられた。上皮は基底細胞を有し二相性を保っており、円柱状もしくは立方状上皮から構成されていた。外向性発育所見が欠いており、SP-IPTと診断した。

唾液腺腫瘍は他臓器に比較して組織像が多彩であるため、診断に苦慮することが多い。最近では遺伝子変異の検索が行われている。SP および SP-IPT においては、高率かつ特異的に v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) 遺伝子のコドン 600 に変異 (V600 変異) が認められることが報告されている²⁾。BRAF 遺伝子はドライバー遺伝子であり、BRAF 遺伝子変異は肺癌、悪性黒色腫、および大腸癌などさまざまな悪性腫瘍で起こることが知られており、BRAF V600 変異のある悪性黒色腫には既に分子標的薬が承認されている。BRAF タンパク質は、細胞内シグナル伝達経路の1つである RAS-RAF-MEK-ERK 経路の構成因子であるセリン/スレオニンプロテインキナーゼ RAF ファミリータンパク質の1つであり、細胞の分化や増殖に関与している⁷⁾。BRAF V600 変異は BRAF キナーゼの活性化を引き起こし、下流シグナルである ERK の恒常的なリン酸化が起こること、またシグナル伝達経路の活性化によって悪性細胞への形質転換をもたらすことが報告されている⁸⁾。ゆえに SP-IPT は長期経過とともに悪性転化する可能性を秘めている病態と示唆された。BRAF V600 変異の検出方法は、主にリアルタイム PCR (polymerase chain reaction) 法、遺伝子パネルを用いた次世代シーケンス (next generation sequencing) 法、ダイレクトシーケンス法の3種類がある。本症例では残存する検体は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織検体のみであり、DNA の分解が進んでいる可能性が高く、また DNA 量の不足等が考えられるため、遺伝学的検査は実施できなかった。診断に苦慮する唾液腺腫瘍を疑った場合は、最も高品質の DNA および RNA を抽出可能な新鮮凍結組織を採取する必要があると考えられた。

現在、術後1年半経過し再発を認めていない。しかし、SP-IPT の症例が少ないことより長期にわたり経過観察を行う予定である。

謝辞

本症例の発表にあたり、多大なるご助言と尽力を頂きました。関東労災病院病理診断科部長の植草利公先生に深謝致します。

本論文の要旨は第65回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会(2020年11月、名古屋市)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 森永正二郎, 高田 隆, 他: 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 第1版, 文光堂, 東京, 2015, 156-158 頁.
- 2) Nakaguro M, Urano M et al: Histopathological evaluation of minor salivary gland papillary-cystic tumours: focus on genetic alterations in sialadenoma papilliferum and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Histopathology* 76: 411-422, 2020.
- 3) EL-Naggar AK, Chan JKC, et al: Tumours of salivary glands. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2017.
- 4) Ellis GL, Auclair PL et al: Tumors of the Salivary Glands. Fascicle 9, 4th Series, AFIP Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2008.
- 5) Abrams AM and Finck FM: Sialadenoma papilliferum. A previously unreported salivary gland tumor. *Cancer* 24: 1057, 1969.
- 6) Barnes L, Eveson JW, et al: Tumours of salivary glands. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, IARC Press, Lyon, 2005.
- 7) 阪本智宏, 松本慎吾, 他: 肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引き. 日本肺癌学会. 2018 年. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1620.pdf>. 2021 年 6 月 2 日参照.
- 8) Davies H, Bignell GR, et al: Mutation of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949-954, 2002.